

JP58164542

Title:

PRODUCTION OF 2,2-DIMETHYLCYCLOPROTANECARBOXYLIC ACID AND ITS DERIVATIVE

Abstract:

PURPOSE: An optically active or racemic compound that is readily obtained in its optically active form is used to effect decarbonylation to produce the titled compound of high-purity, useful as a drug intermediate. CONSTITUTION: The decarbonylation of an optically active or racemic compound of formula I (R is H, lower alkyl) or its cyclic isomer in which R in the formula is H and the formyl group and the carboxyl group are in cis configuration is carried out in the presence or absence of a solvent at 80-200 deg.C for from 30min to 12hr to obtain the objective optically active or racemic compound of formula III. The compound of formula I is obtained by ozonolysis of the isobut enyl group, a side chain in the optically active chrysanthemumic acid or its ester. As a decarbonylation agent, is used a transition metal of group VIII or its salt such as a monovalent rhodium complex, e.g., chlorotris (triphenylphosphine) rhodium (I).

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58-164542

⑬ Int. Cl.³
C 07 C 61/04
51/377
67/317
69/74

識別記号

厅内整理番号
7188-4H
7188-4H
6556-4H
7055-4H

⑭ 公開 昭和58年(1983)9月29日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑮ 2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸
およびその誘導体の製造法

茨木市桑田町2番1号247

⑯ 特願 昭57-47652

⑭ 発明者 鈴鶴剛夫

⑰ 出願 昭57(1982)3月24日

茨木市桑田町2番1号216

⑱ 発明者 先砥庸治

⑯ 出願人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

⑰ 代理人 弁理士 木村勝哉

明細書

1. 発明の名称

2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸
およびその誘導体の製造法

J. 発明の詳細を説明

本発明は光学活性もしくはラセミの2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸およびその誘導体の製造法に関するものである。さらに詳しく述べては一般式(A)で示される。



(式中、Rは水素原子または低級アルキル基を表わす。)

で示される光学活性もしくはラセミの化合物を脱カルボニル反応することを特徴とする一般式(B)で示される。



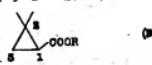
(式中、Rは前記と同じ意味を表わす。)

光学活性もしくはラセミの2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸およびその誘導体の製造法。



(式中、Rは水素原子または低級アルキル基を表わす。)

光学活性もしくはラセミの化合物を脱カルボニルすることを特徴とする一般式(B)



(式中、Rは前記と同じ意味を表わす。)

で示される光学活性もしくはラセミの2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸およびその誘導体の製造法に関するものである。

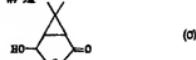
本発明の対象である2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸およびその誘導体は医薬中間体として重要な化合物である。

一例を挙げればターラクタム系抗生物質の安定剤の構成成分として用いられるものである(化学と生物、2、204(1981))。かかる用途には光学活性体の使用が望ましい場合が多い。從来、2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸の光学活性体についてはラセミカルボン酸の光学分割による方法(特開昭33-40669、特開昭55-51023、英特許1260847)が知られているが、これらの方法は光学分割の効率がよくない。このため効率のよい光学活性体の製造法が望まれていたものである。

本発明の方法によれば光学活性体の製造が容易な一般式(I)の化合物を用い、その光学純度を推ねるとなく光学活性2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸およびその誘導体に変換することができる。從って本発明方法は従来法に比べ効率のよい光学活性2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸およびその誘導体の製造法を提供するものである。

本発明で用いる一般式(I)の化合物は例えば參

考例に記したように有機または有機エステルのオゾン分解等によって製造することができる。一般式(I)の化合物はトランス型でもシス型でもあるいは両者の混合物でもよい。一般式(I)の化合物のRが水素原子でホルミル基とカルボキシル基がシスの関係にある場合は閉鎖した異性体の一般式(II)の構造



をとるが、このものは一般式(I)の化合物と等価であり脱カルボニル反応の原料として供し得るものである。

光学活性を一般式(I)の化合物は例えば光学活性な有機あるいは有機エステルの脱離イソブチニル基をオゾン分解することによって得られる。この場合例えば(+)薄層を用いる場合(+)トランス型单体あるいは(+)シス型单体で用いてもよいが(+)トランス型と(+)シス型の混合物を用いてもよい。

これは本発明の対象化合物である(+)-2,2-

メチルシクロプロパンカルボン酸及びその誘導体の絶対立体配置は式(I)で示されるシクロプロパン環の1位の炭素の立体配置によって一義的に決まるからである。

ラセミの薄層を用いればラセミの一級式(I)の化合物が得られる。

次に本発明で用いる脱カルボニル剤としてはシクロトリス(トリフェニルホスフィン)ロドリウム(I)等のノドロリウム錯体、塩化パラリウム、シクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラリウム(I)、パラリウム・カーボジ、パラリウム・硫酸パリウム等の过渡金属錯体およびそれらの塩ならびに錯体を挙げることができる。

溶媒はベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素を用いるか、あるいは無溶媒で反応を行ってもよい。

反応温度は用いる脱カルボニル剤によるが通常0°Cから250°C近くは80°Cから200°Cが採用される。

反応時間も用いる脱カルボニル剤により変わ

るが通常30分から1/2時間の間であり、反応の終了はガスクロマトグラフ等により確認できる。

反応が終了した後は脱カルボニル剤を伊通、振管、抽出等により除去し、蒸留することによって得ができる。脱カルボニル剤によっては特に蒸留なくとも純度の高い(+)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸あるいはその誘導体を得ることができる。

本発明方法の副剤である一般式(I)で示される化合物においてRが水素原子の化合物あるいは一般式(II)の化合物を用いた場合は前述の脱カルボニル反応によって(+)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸を取得することができる。一般式(I)のRがアルキルの化合物を用いる場合はRはメチル、エチル、プロピル、ブチル等の低級アルキル基を示し、これより本発明の方法に従って一般式(II)のRがアルキルの化合物である(+)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸アルキルエステルが得られる。これは所望によつ

っては加水分解することによって 2 , 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸とすることができます。この場合の加水分解は常法に従えばよい。光学活性 2 , 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸エステルを用いても通常の加水分解条件ではその光学純度を損ねることなく、2 , 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸へ導くことができる。

以下の参考例、実施例で本発明の具体的な説明をする。

参考例 1

(+)菊酸エチル（光学純度 = 97.0 %シス / ランス = 1.9 % / 8.1 %）0.66 g (3.4 mmol) を酢酸エチル 5 mL に溶解し、-7 ℃ で冷却した。オゾンを吹き込み、オゾンが飽和になったら、-7 ℃ でジメチルスルフィド 5 mL を加え徐々に室温まで昇温し、室温で 30 分攪拌した。減圧下溶液を留去した後、シリカゲルカラムで精製し 0.32 g (3.1 mmol, 9.1 %) の (1R)-3 , 3-ジメチル-2

-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸エチルを得た。

δ (ppm) = 1.26 (3H, t)、1.29 (3H, s)、
1.33 (3H, s)、2.43 (2H, m)、
4.15 (2H, q)、
9.33 と 9.38 (1H, 2つO)

参考例 2

(-)菊酸（光学純度 = 97.0 %シス / ランス = 1.9 % / 8.1 %）3.79 g (18.7 mmol) を酢酸エチル 30 mL に溶解し、-7 ℃ で冷却した。オゾンを吹き込んだ。オゾンが飽和になったら、-7 ℃ でジメチルスルフィド 5 mL を加え徐々に室温まで昇温し、室温で 3 時間攪拌した。水で洗浄後、溶液を留去し 2.68 g の (1S)-3 , 3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸を得た。

δ (ppm) = 1.33 (3H, s)、1.39 (3H, s)、
2.45 (1H, s)、2.50 (1H, d)、
9.38 (1H, d)

実施例 1

参考例 1 で得られた (1R)-3 , 3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸エチル 450 mg (2.65 mmol) とクロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 2.5 g をトルエン 20 mL に溶解し、5 時間加熱蒸溜した。冷却後 5 mL 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層をトルエンで洗浄後、塩酸で酸性化メチレンで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後溶液を留去して 301 mg (2.12 mmol, 80 %) の (R)-2 , 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸エチルを得た。

このものの光学純度を測定するため、規定水酸化ナトリウム水溶液で加水分解し、(R)-2 , 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸とし、さらに常法によりミーメンチルエステルに誘導した。このメンチルエステルはガスクロマトグラフィーによる分析より光学純度 96.6 % であった。

実施例 2

参考例 2 で得られた (1R)-3 , 3-ジメチル-

メチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸 / 46 mg (1.03 mmol) とクロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 1.00 g をトルエン 20 mL に溶解し、5 時間加熱蒸溜した。冷却後 5 mL 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層をトルエンで洗浄後、塩酸で酸性化メチレンで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後溶液を留去して 57 mg (0.75 mmol, 72 %) の (R)-2 , 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸を得た。

このものは常法によりミーメンチルエステルに誘導し、ガスクロマトグラフィーで分析した結果、光学純度は 96.4 % であった。

実施例 3

(1R)-6 , 6-ジメチル-1-ヒドロキシ-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オン (一般式 (1) の化合物、光学純度 97.0 %) 120 mg (0.65 mmol) とクロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 9.38 mg (1.01 mmol) をトルエン 20 mL 中に加

え5時間加熱還流した。冷却後より水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層をトルエンで洗浄後、塩酸で酸析し、塩化メチレンで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後溶媒を除去し、7.2mg (0.63 mmol 74%) の4-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸を得た。

このものは常法によりミーメンタルエステルに誘導し、ガスクロマトグラフィーで分析したところ光学純度は 96.0% であった。

特許出願人 住友化学工業株式会社

代理人 井理士 木村勝哉
